



Recurrencia y remisión espontánea de síndrome nefrótico en amiloidosis renal secundaria

O. Costero, C. Riñón, F. Gil, C. Díaz, C. Hevia, M. L. Picazo* y J. Martínez-Ara

Servicio de Nefrología. *Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

La amiloidosis secundaria (AA) es consecuencia de gran variedad de procesos inflamatorios crónicos y la mayoría de las remisiones se producen al tratar la enfermedad de base, siendo poco frecuente la resolución espontánea. Presentamos el caso de una mujer de 61 años con antecedentes de tuberculosis pulmonar en la juventud, que desarrolla, coincidiendo con cuadro catarral, un síndrome nefrótico secundario a amiloidosis AA, que remite espontáneamente, y que recurre de nuevo en el curso de una neumonía, regresando de nuevo espontáneamente, hasta la actualidad.

Palabras clave: *Amiloidosis renal. Amiloidosis secundaria. Remisión espontánea.*

RECURRENCE AND SPONTANEOUS REMISSION OF NEPHROTIC SYNDROME IN RENAL SECONDARY AMYLOIDOSIS

SUMMARY

Secondary systemic amyloidosis (AA) occurs in association with chronic inflammatory disorders and chronic infections. Regression can occur after therapeutically induced remission of the underlying disease; spontaneous remissions has been reported infrequently. We report a 61 year-old woman, with antecedent pulmonary tuberculosis, who developed a nephrotic syndrome at the time of a respiratory infection. Renal biopsy showed secondary amyloidosis. Remission in the nephrotic syndrome appeared spontaneous, but it recurred in the course of pneumonia, and had a second spontaneous remission a maintained at present.

Key words: *Renal amyloidosis. Secondary amyloidosis. Spontaneous remissions.*

Recibido: 18-III-2002.

En versión definitiva: 15-VII-2002.

Aceptado: 15-VII-2002.

Correspondencia: Dra. Olga Costero Fernández

Servicio de Nefrología

Hospital La Paz

Paseo de la Castellana, 261

28046 Madrid

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis constituye una enfermedad caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares, llamadas amiloide. Existen varios tipos: amiloidosis primaria (AL), y amiloidosis secundaria (AA)^{1,2}, β -2 microglobulina en la amiloidosis asociada a diálisis, entre otras.

La amiloidosis AA, es consecuencia de una gran variedad de procesos inflamatorios crónicos: tuberculosis pulmonar, artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, etc.^{2,3}. No existe tratamiento específico, y la mayoría de las remisiones del síndrome nefrótico secundarios a la amiloidosis AA se producen al tratar la enfermedad de base^{2,4}, siendo poco frecuente la resolución espontánea del mismo.

Presentamos el caso de una mujer de 61 años, con tuberculosis pulmonar en la juventud, con desarrollo de dos episodios de síndrome nefrótico (SN) coincidiendo con procesos infecciosos, comprobando en el estudio histológico renal una amiloidosis AA, y observándose remisión espontánea posterior tras la curación de los mismos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años, con antecedentes personales de tuberculosis pulmonar a los 18 años, que inicialmente no fue correctamente tratada, reactivándose posteriormente, momento en el que completó el tratamiento adecuado, con alteración ventilatoria obstructiva severa, bocio difuso con hipotiroidismo subclínico, que es remitida a la consulta externa de nefrología en agosto de 1998, por presentar, coincidiendo con cuadro catarral, tratado con amoxicilina-clavulánico, edemas generalizados. Exploración física: consciente y orientada, normocoloreada, afebril, tensión arterial: 130/70, frecuencia cardíaca: 80 latidos por minuto, auscultación cardíaca: normal, auscultación pulmonar: sibilancias aisladas bilaterales, con hipoventilación generalizada, abdomen: normal, y miembros inferiores: edemas con fovea hasta raíz de los miembros. En la analítica: hemograma: normal, sodio: 142 mEq/l, potasio: 4,3 mEq/l, urea: 0,45 g/l, creatinina 0,8 mg/dl, CO₂: 30 mEq/l, proteinuria: 3,8 g/24 horas, colesterol total: 316 mg/dl, proteínas totales: 5,5 g/dl, albúmina plasmática: 2,9 g/dl, ácido úrico: 6,6 mg/dl, GPT, GOT, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, glucosa, calcio, fósforo y bilirrubina dentro de la normalidad. Coagulación normal. Proteinograma en sangre: albúmina 49,3%, alfa-1: 10,1%, alfa-2: 13,4%, beta: 13,2%, gamma: 14,1%. IgG, IgA, IgM, C₃ y C₄ normales. ANA, ANCA y factor reumatoide negativos. En la ra-

diografía de tórax presenta pérdida de parénquima pulmonar izquierdo y lóbulo superior derecho, pleuritis residual y calcificaciones pleurales. En la ecografía renal se observan riñones de tamaño y morfología normal, ecogenicidad normal, conservando la diferenciación córtico-medular, con parénquima ligeramente adelgazado. Doppler: normal. Biopsia renal: se identifican 13 glomérulos, 4 de ellos con esclerosis global del ovillo capilar. En los glomérulos conservados se observa un aumento de los ejes mesangiales debido a la existencia del depósito de una sustancia eosinófila, acompañada de una ligera hiper celularidad mesangial. Existe acentuación del patrón lobular de algunos glomérulos, y las paredes de los capilares en general se encuentran libres. A nivel del intersticio y fundamentalmente en las zonas medulares se observa una extensa atrofia tubular, secundaria al depósito a nivel intersticial de una sustancia también eosinófila ligeramente PAS positiva, que sustituye las estructuras normales del riñón. Esta sustancia se observa también depositada en la pared de los pequeños vasos. Con las técnicas de Rojo Congo se comprueba que la sustancia depositada a nivel de intersticio, vasos y nivel glomerular muestra birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada con el Rojo Congo. Con la técnica de permanganato potásico la positividad aparece en el 100% de las zonas observadas. Inmunofluorescencia: el estudio con todos los antisueros (IgA, IgG, IgM, C₃, C1q, fibrinógeno, cadenas ligeras Kappa y Lambda) ha sido negativo. No se hizo inmunofluorescencia con suero antiproteína AA. Diagnóstico: amiloidosis tipo AA. Biopsia rectal: mucosa de intestino grueso con amiloidosis sensible al permanganato. Ecocardiograma: sin alteraciones.

Durante el seguimiento, la paciente ha presentado espontáneamente una desaparición de su SN, tanto clínico, como bioquímico, con disminución paulatina de la proteinuria que en abril del 99 era negativa (tabla I), permaneciendo negativa hasta diciembre de 2000, momento en que la paciente ingresa por neumonía en lóbulo inferior derecho, observándose de nuevo la presencia de SN clínico y bioquímico, con edemas generalizados, proteinuria: 10,2 g/24 horas, albúmina plasmática 2,9 g/dl, colesterol total 300 mg/dl. Tras la curación la neumonía, con cefotaxima, se negativizó la proteinuria, desde febrero de 2001, hasta la actualidad, presentando en todo momento función renal normal.

DISCUSIÓN

La amiloidosis se define por el depósito extracelular de proteínas de características fibrilares beta

Tabla I. Evolución analítica

| Fecha | Proteinuria (g/día) | Creatinina (mg/dl) | Albúmina (g/dl) | Colesterol (mg/dl) | Observaciones |
|---------------|---------------------|--------------------|-----------------|--------------------|---------------|
| Agosto 98 | 3,8 | 0,8 | 2,9 | 316 | Biopsia renal |
| Septiembre 98 | 0,76 | 0,9 | 3,5 | 312 | |
| Abril 99 | 0,23 | 0,9 | 3,8 | 118 | |
| Noviembre 99 | 0,02 | 0,8 | 3,9 | 262 | |
| Julio 00 | 0,2 | 1 | 4 | 220 | Neumonía |
| Diciembre 00 | 10,2 | 1,2 | 2,9 | 300 | |
| Febrero 01 | 0,4 | 1 | 3,5 | 245 | |
| Diciembre 01 | 0,3 | 0,9 | 3,9 | 240 | |

plegadas e insolubles^{1,2}. Estas proteínas comparten la propiedad de unirse a la proteína sérica P (SAP), que se deposita en los tejidos con una notable estabilidad, dando lugar a las distintas manifestaciones clínicas. Tiene la capacidad de teñirse con Rojo Congo y tioflavina T y adopta una disposición fibrilar en el microscopio electrónico⁵. Existen varios tipos: amiloidosis primaria (AL): donde el depósito es secundario a fragmentos de cadenas ligeras monoclonales, su pronóstico es malo y no tiene tratamiento específico. Amiloidosis secundaria (AA): consecuencia de gran cantidad de procesos inflamatorios crónicos. La inflamación crónica conduce a un aumento de la síntesis por el hígado de proteína amiloide sérica (SAA), que es degradada por los macrófagos circulantes en un fragmento que se deposita en los tejidos⁶.

En numerosas ocasiones se han descrito remisiones clínicas del SN por amiloidosis renal secundaria (AA), al realizar el tratamiento de la enfermedad de base: la artritis reumatoide con prednisona y metotrexate⁷ o prednisona y ciclofosfamida⁸; la arteritis de Takayasu con dimetilsulfoxido⁹; carcinoma renal con nefrectomía¹⁰; amiloidosis secundaria a psoriasis con colchicina¹¹; regresión clínica e histológica de amiloidosis renal secundaria a espondilitis anquilopoyética al ser tratado con colchicina¹², o remisión de amiloidosis secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostático¹³; remisión y prevención del desarrollo de amiloidosis secundaria en la fiebre mediterránea familiar al ser tratada con colchicina⁴, o el caso poco común de amiloidosis secundaria pielonefritis granulomatosa que su tratamiento consistiría en la nefrectomía¹⁴; sin embargo regresiones espontáneas han sido publicadas en escasas ocasiones.

J. Michael y cols.¹⁵ describen dos casos de remisión espontánea al año y dos años del diagnóstico respectivamente de SN por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar, aunque reaparece en ambos pacientes a los dos y cinco años

respectivamente, precisando finalmente diálisis. Steven H. Dikman y cols.¹⁶, presentan el caso de un niño de 10 años con quemaduras en el 30-40% de su cuerpo, con amiloidosis sistémica secundaria, demuestran la regresión del síndrome nefrótico a los tres años, y la desaparición a nivel glomerular de la amiloidosis renal a los seis años (demostrado con la realización de cuatro biopsias renales seriadas, a los dieciséis meses, dos años, tres años y seis años después de las quemaduras). Lowenstein y cols.¹⁷, presentan dos casos de remisión del síndrome nefrótico, y la desaparición de la proteinuria, a pesar de persistir la amiloidosis histológicamente documentada en la biopsia renal; en un caso la amiloidosis era secundaria a endocarditis de la válvula tricúspide con abscesos pulmonares, en el otro era secundaria a tuberculosis pulmonar, con bronquiectasias supurativas. En ambos regresa el SN al tratar las infecciones similar a nuestro caso.

Nuestro caso presenta una amiloidosis renal secundaria probablemente a tuberculosis pulmonar, que presenta síndrome nefrótico aparentemente en relación con infecciones respiratorias y que remite al curarse las mismas, a pesar de que probablemente persistir a nivel histológico renal, debido a la recurrencia del mismo tras la neumonía. Desconocemos el mecanismo por el que las infecciones respiratorias desencadenan el síndrome nefrótico, pero debido a la relación causa-efecto que parece existir, es muy importante la profilaxis y el tratamiento precoz de las infecciones respiratorias para evitar nuevos episodios de síndrome nefrótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dammacco F: Amyloidosis: clinical picture, immunological and biomolecular features, treatment prospects. *Ann Ital Med Int* 6: 107-16, 1991.
2. Khan MF, Falk RH: Amyloidosis. *Postgraduate Medical Journal* 77: 686-693, 2001.

3. Paydas S: Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 31: 619-31, 1999.
4. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN: Treatment of amyloidosis. *Am J of Kidney Dis* 26: 267-285, 1995.
5. Kisilevsky R: Pathogenesis of amyloidosis. *Bailleres Clin Rheum* 8: 613, 1994.
6. Glenner GG: Amyloid deposit and amyloidosis: the beta-fibrilloses. *N Engl J Med* 302: 1283, 1980.
7. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB: Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 32: E7, 1998.
8. Maezawa A, Hiromura K, Mitsuhashi H, Tsukada Y, Kanai H, Yano Naruse T: Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 42: 30-2, 1994.
9. Makino H, Nagake Y, Murakami K, Hirakawa S, Ota Z: Remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis associated with takayasu's arteritis after treatment with dimethylsulphoxide. *Ann Rheum Dis* 53: 842-3, 1994.
10. Tang AL, Davies DR, Wing AJ: Remission of nephrotic syndrome in renal amyloidosis associated with a hypernephroma. *Clin Nephrol* 32: 225-8, 1989.
11. Kagan A, Jusza'r M, Frumkin A, Rapoport J: Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long term colchicine treatment: case report and review of the literature. *Nephron* 82: 348-53, 1999.
12. Escalante A, Ehresmann GR, Quismorio FP: Regression of reactive systemic amyloidosis due to ankylosing spondylitis following the administration of colchicine. *Arthritis Rheum* 34: 920-2, 1991.
13. Castellano I, Gómez-Martino JR, Hernández MT, Novillo R, Covarsí A: Remisión de síndrome nefrótico por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostático. *Nefrología* 21: 88-91, 2001.
14. Lauzurica R, Felip A, Serra A, Saladie JM, Montserrat E, Encabo B, Caralps A: Xanthogranulomatous pyelonephritis and systemic amyloidosis: report of 2 new cases and the natural history of this association. *J Urol* 146: 1603-6, 1991.
15. Michael J, Jones NF: Spontaneous remissions of nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *Br Med J* 1: 1592-3, 1978.
16. Dikman SH, Kahn T, Gribertz D, Churg J: Resolution of renal amyloidosis. *Am J Med* 63: 430-3, 1977.
17. Lowenstein J, Gallo G: Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *N Engl J Med* 282: 128-32, 1970.